

APR 2003

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.11.03

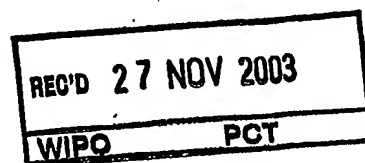
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年10月31日

出願番号
Application Number: 特願2002-318830
[ST. 10/C]: [JP2002-318830]

出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

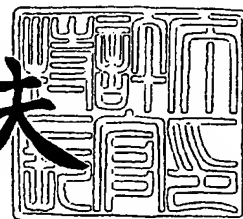


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3088744

【書類名】 特許願

【整理番号】 ZZJP-16

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 酒井 芳紀

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 臓器障害の予防および／または治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストを有効成分とする臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 2】 EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの内因性修復因子放出作用による、請求項 1 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 3】 EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの内因性修復因子放出作用に基づく血管新生促進作用によるものであり、かつ臓器障害が虚血性臓器障害である、請求項 2 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 4】 臓器障害が肝疾患（劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全）、肺疾患（急性肺炎、肺線維症）、膵疾患（糖尿病、慢性膵炎）骨疾患（変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病）、神経疾患（脳卒中、パーキンソン病）または脱毛である、請求項 1 乃至 2 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

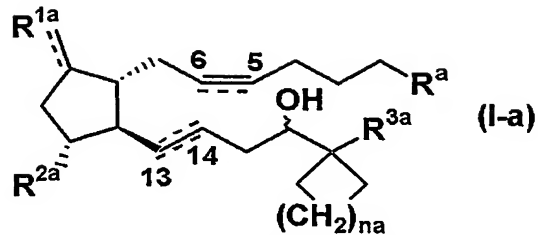
【請求項 5】 虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症、バジュー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、請求項 3 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 6】 EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストを虚血部位に局所投与することによる、請求項 1 乃至 5 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 7】 有効成分が EP 2 アゴニストである、請求項 1 乃至 6 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 8】 EP 2 アゴニストが一般式 (I-a)

【化1】



(式中、 R^a はカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を表わし、 R^{1a} はオキシ基、メチレン基またはハロゲン原子を表わし、 R^{2a} は水素原子、水酸基、またはC1～4アルコキシ基を表わし、 R^{3a} は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、または1～3個の以下の(1)～(5)の基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし：(1)ハロゲン原子、(2)C1～4アルコキシ基、(3)C3～7シクロアルキル基、(4)フェニル基、または(5)1～3個のハロゲン原子、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基； n_a は0～4を表わし、

【化2】

==

は一重結合または二重結合を表わし、

【化3】

===

は二重結合または三重結合を表わし、

【化4】

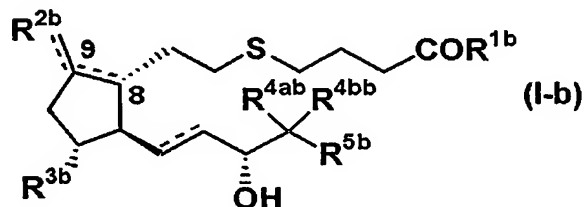
===

は一重結合、二重結合または三重結合を表わす。ただし、(1)5-6位が三重結合を表わすとき、13-14位は三重結合を表わさない。(2)13-14位が二重結合を表わすとき、その二重結合はE体、Z体またはEZ体の混合物を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である、請求項7記載の臓器障害の予防および/または治療剤。

【請求項 9】 有効成分が EP 4 アゴニストである、請求項 1 乃至 6 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 10】 EP 4 アゴニストが一般式 (I-b)

【化 5】



(式中、R^{1b}は、ヒドロキシ基、C 1～6 アルキルオキシ基、または NR^{6b} R^{7b} 基 (基中、R^{6b} および R^{7b} は独立して、水素または C 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、

R^{2b}は、オキソ、ハロゲン原子または O-COR^{8b} 基 (基中、R^{8b} は、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル (C 1～4 アルキル) を表わす。) を表わし、

R^{3b}は、水素またはヒドロキシ基を表わし、

R^{4a,b} および R^{4b,b} は、それぞれ独立して、水素または C 1～4 アルキル基を表わし、

R^{5b}は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

i) 1～3 個の

C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、

C 2～4 アルケニルオキシ-C 1～4 アルキル、

C 2～4 アルキニルオキシ-C 1～4 アルキル、

C 3～7 シクロアルキルオキシ-C 1～4 アルキル、

C 3～7 シクロアルキル (C 1～4 アルキルオキシ) -C 1～4 アルキル、

フェニルオキシ-C 1～4 アルキル、

フェニル-C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、

C 1～4 アルキルチオ-C 1～4 アルキル、

C 2～4 アルケニルチオ-C 1～4 アルキル、

C 2～4 アルキニルチオ-C 1～4 アルキル、

- C 3～7 シクロアルキルチオーC 1～4 アルキル、
C 3～7 シクロアルキル (C 1～4 アルキルチオ)ーC 1～4 アルキル、
フェニルチオーC 1～4 アルキル、または
フェニルーC 1～4 アルキルチオーC 1～4 アルキル、
- ii) C 1～4 アルキルオキシーC 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキル、
C 1～4 アルキルオキシーC 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキルオキシ、
C 1～4 アルキルオキシーC 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、
C 1～4 アルキルオキシーC 1～4 アルキルおよびハロゲン、
C 1～4 アルキルチオーC 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキル、
C 1～4 アルキルチオーC 1～4 アルキルおよびC 1～4 アルキルオキシ、
C 1～4 アルキルチオーC 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、または
C 1～4 アルキルチオーC 1～4 アルキルおよびハロゲン、
- iii) ハロアルキル、またはヒドロキシーC 1～4 アルキル、または、
- iv) C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ；

【化 6】

は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、R^{2b}がO-COR^{8b}基である場合、8-9位は二重結合を表わす。

)

で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物である、請求項 9 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 11】 EP 2 アゴニストまたはEP 4 アゴニストの持続性製剤を有効成分とする臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 12】 EP 2 アゴニストまたはEP 4 アゴニストの持続性製剤の内因性修復因子放出作用による、請求項 11 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 13】 EP 2 アゴニストまたはEP 4 アゴニストの持続性製剤の内因性修復因子放出作用に基づく血管新生促進作用によるものであり、かつ臓器障害が虚血性臓器障害である、請求項 12 記載の臓器障害の予防および／または

治療剤。

【請求項 14】 臓器障害が肝疾患（劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全）、肺疾患（急性肺炎、肺線維症）、脾疾患（糖尿病、慢性脾炎）骨疾患（変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病）、神経疾患（脳卒中、パーキンソン病）または脱毛である、請求項 11 乃至 12 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 15】 虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症、バージャー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、請求項 13 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 16】 EP2 アゴニストまたは EP4 アゴニストの持続性製剤を虚血部位に局所投与することによる、請求項 11 乃至 15 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 17】 持続性製剤がマイクロスフェア製剤、マイクロカプセル製剤、ナノスフェア製剤またはフィルム製剤である、請求項 11 乃至 16 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 18】 有効成分が EP2 アゴニストである、請求項 11 乃至 17 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 19】 EP2 アゴニストが請求項 8 記載の一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である、請求項 18 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 20】 有効成分が EP4 アゴニストである、請求項 11 乃至 17 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【請求項 21】 EP4 アゴニストが請求項 10 記載の一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物である、請求項 20 記載の臓器障害の予防および／または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、EP2アゴニスト、EP4アゴニストまたはそれらの持続性製剤の内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用による、臓器障害の予防および／または治療剤に関する。

【0002】**【発明の背景および従来の技術】**

再生医療は血管、肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、および骨や骨格筋細胞、心筋細胞、および神経細胞等の組織・細胞障害時の再生療法として注目されている。自己修復系には、肝、腎などの多くの実質臓器の再生の様に成熟細胞の細胞分裂により達成される系 (simple duplication system) と造血細胞の再生の様に、幹細胞増殖を介した系 (stem cell system) とがある。血管新生 (再生) にはこれらの2つの系が存在すると言われており、これらは、VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor: 血管内皮細胞増殖因子)、HGF (Hepatocellular Growth Factor: 肝細胞増殖因子) およびFGF (Fibroblast Growth Factor: 線維芽細胞増殖因子) 等の内因性修復因子放出による系と骨髓細胞からの血管前駆細胞が血管を形成する系とがある。

【0003】

内因性修復因子の産生が促進されることにより、各種臓器障害の修復再生が促進されることが知られている。例えば、HGFは細胞増殖促進作用、形態形成誘導作用、遊走促進作用、抗アポトーシス作用等を有していることから、肝疾患 (劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝等)、腎疾患 (急性腎不全、慢性腎不全等)、肺疾患 (急性肺炎、肺線維症等)、脾疾患 (糖尿病、慢性脾炎等) 骨疾患 (変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症等)、消化器疾患 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、神経疾患 (脳卒中、パーキンソン病等)、脱毛等の予防および／または治療に有効であることが知られている (Biochem. Biophys. Res. Commun., 239, 639-644 (1997) 参照)。

【0004】

内因性修復因子を介した再生療法は、血管新生 (再生) 療法や肝臓、脾臓、腎臓、脾臓、神経および骨等の臓器・組織障害時における組織再生療法として注目

されている。特に治療法のない、重症の虚血性臓器障害の再生治療として注目され、幾つかの方法が閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans；以下、ASOと略す。）、バージャー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞等に対して検討されている。

【0005】

例えば、ASOやバージャー病に代表される閉塞性末梢血管障害の患者は間歇性跛行、安静時疼痛および下肢の潰瘍・壊死を呈し、最終的には下肢切断を余儀無くされる。しかし、現在、これらの重傷ASO患者に対しては有効な治療法がない。重症ASO患者はPGE₁の静脈内投与やシロスタゾールの経口剤である血管拡張剤や血小板凝集抑制剤で効果を示さず、血管内治療（バルーン拡張術、ステント挿入）や血行再建手術ができない。最近、このような患者に対してVEGF遺伝子およびHGF遺伝子の下肢虚血部位への筋肉内投与による遺伝子治療（Circulation., 97, 1114-1123 (1998)およびGene Therapy., 8, 181-189 (2001)参照）が臨床応用され、その効果が注目されている。

【0006】

また、患者自身の骨髄から分離した血管前駆（幹）細胞を直接下肢虚血部位へ筋肉内投与することによる血管新生療法が注目され、幾つかの大学病院で実施され、注目されている（医学のあゆみ., 199, 1124-1130 (2001)参照）。心筋梗塞においても、低侵襲の血管カテーテルにて梗塞部位に直接これらの遺伝子や前駆細胞を導入することが可能となり、血管新生療法として臨床応用されつつある。また、虚血性脳血管障害においても、大槽から髄液を介した脳へのベクターを用いた遺伝子治療等も試みられている。これらの治療は虚血領域への側副血行路の発達を即す治療的血管新生（再生）療法である。しかしながら、これらの遺伝子治療や細胞治療の臨床応用には、倫理面、安全性（免疫、感染等）、汎用性、および経済性等において問題点も多い。

【0007】

一方、プロスタグランジン（以下、PGと略す。）E₂は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮作用、発痛作用、消化管の蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、

血圧降下作用、利尿作用等の多彩な機能を有していることが知られている。

【0008】

近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、およびEP4と呼ばれている（Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995)）。これらの役割分担を調べることによって、おの他のサブタイプ受容体に結合しない化合物を見出すことにより、より副作用の少ない薬剤を得ることが可能となった。

【0009】

これまでにEP2アゴニストまたはEP4アゴニストして種々の化合物が知られているが、それらが内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用を有しているために、臓器障害の治療に有効である報告はなされていない。

【0010】

例えば、EP2アゴニストとして本発明で使用する、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物は、免疫疾患（自己免疫疾患、臓器移植など）、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、早産、流産、緑内障等の網膜神経障害などに対する予防および／または治療に有用である旨、特開平11-193268号明細書で開示されているが、内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用に関する記載は全くないし、示唆もされていない。

【0011】

例えば、EP4アゴニストとして本発明で使用する、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、ステイル（Still）病、川崎病、熱

傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、睡眠異常、血小板凝集等の疾患の予防および／または治療に有用である旨、国際公開W O 0 0 / 0 3 9 8 0 号明細書で開示されているが、内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用に関する記載は全くないし、示唆もされていない。

【0012】

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用による、臓器障害の予防および／または治療剤を見出すべく鋭意研究を行なった結果、EP2 アゴニストまたはEP4 アゴニスト、具体的には一般式 (I-a)、一般式 (I-b) で示される化合物が目的を達成することを見出し、発明を完成した。

【0013】

【発明の開示】

本発明は、

- (1) EP2 アゴニストまたはEP4 アゴニストを有効成分とする臓器障害の予防および／または治療剤、
- (2) EP2 アゴニストまたはEP4 アゴニストの内因性修復因子放出作用による、前項1記載の臓器障害の予防および／または治療剤、
- (3) EP2 アゴニストまたはEP4 アゴニストの内因性修復因子放出作用に基づく血管新生促進作用によるものであり、かつ臓器障害が虚血性臓器障害である、前項2記載の臓器障害の予防および／または治療剤、
- (4) 臓器障害が肝疾患（劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全）、肺疾患（急性肺炎、肺線維症）、脾疾患（糖尿病、慢性脾炎）骨疾患（変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病）、神経疾患（脳卒中、パーキンソン病）または脱毛である、前項1乃至2記載の臓器障害の予防および／または治療剤、
- (5) 虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症、バージャー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、前項3記載の臓器障害の予防および／または

治療剤、

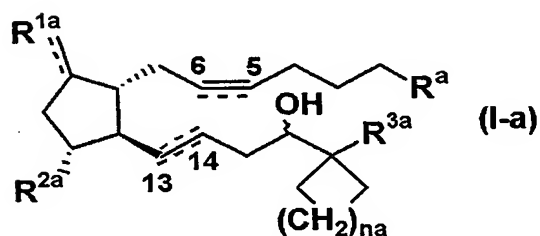
(6) EP2アゴニストまたはEP4アゴニストを虚血部位に局所投与することによる、前項1乃至5記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(7) 有効成分がEP2アゴニストである、前項1乃至6記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(8) EP2アゴニストが一般式(I-a)

【0014】

【化7】



【0015】

(式中、R^aはカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を表わし、R^{1a}はオキソ基、メチレン基またはハロゲン原子を表わし、R^{2a}は水素原子、水酸基、またはC1～4アルコキシ基を表わし、R^{3a}は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、または1～3個の以下の(1)～(5)の基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基を表わし：(1)ハロゲン原子、(2)C1～4アルコキシ基、(3)C3～7シクロアルキル基、(4)フェニル基、または(5)1～3個のハロゲン原子、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基；n_aは0～4を表わし、

【0016】

【化8】

==

【0017】

は一重結合または二重結合を表わし、

【0018】

【化9】

≡

【0019】

は二重結合または三重結合を表わし、

【0020】

【化10】

≡

【0021】

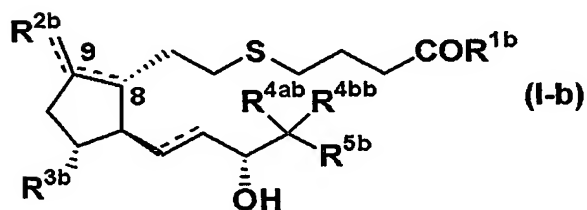
は一重結合、二重結合または三重結合を表わす。ただし、(1) 5-6位が三重結合を表わすとき、13-14位は三重結合を表わさない。(2) 13-14位が二重結合を表わすとき、その二重結合はE体、Z体またはEZ体の混合物を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である、前項7記載の臓器障害の予防および/または治療剤、

(9) 有効成分がEP4アゴニストである、前項1乃至6記載の臓器障害の予防および/または治療剤、

(10) EP4アゴニストが一般式(I-b)

【0022】

【化11】



【0023】

(式中、R^{1b}は、ヒドロキシ基、C1~6アルキルオキシ基、またはNR^{6b}R^{7b}基(基中、R^{6b}およびR^{7b}は独立して、水素またはC1~4アルキル基を表わす。))を表わし、

R^{2b}は、オキソ、ハロゲン原子またはO-COR^{8b}基(基中、R^{8b}は、C1~4アルキル基、フェニル基またはフェニル(C1~4アルキル))を表わす。

)を表わし、

R 3 b は、水素またはヒドロキシ基を表わし、

R 4 a b および R 4 b b は、それぞれ独立して、水素または C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

R 5 b は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

i) 1 ～ 3 個の

C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 2 ～ 4 アルケニルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 2 ～ 4 アルキニルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 3 ～ 7 シクロアルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 3 ～ 7 シクロアルキル (C 1 ～ 4 アルキルオキシ) - C 1 ～ 4 アルキル、

フェニルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

フェニル-C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 2 ～ 4 アルケニルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 2 ～ 4 アルキニルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 3 ～ 7 シクロアルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、

C 3 ～ 7 シクロアルキル (C 1 ～ 4 アルキルチオ) - C 1 ～ 4 アルキル、

フェニルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、または

フェニル-C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキル、

ii) C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキルおよび C 1 ～ 4 アルキル、

C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキルおよび C 1 ～ 4 アルキルオキシ、

C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキルおよびヒドロキシ、

C 1 ～ 4 アルキルオキシ-C 1 ～ 4 アルキルおよびハロゲン、

C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキルおよび C 1 ～ 4 アルキル、

C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキルおよび C 1 ～ 4 アルキルオキシ、

C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキルおよびヒドロキシ、または

C 1 ～ 4 アルキルチオ-C 1 ～ 4 アルキルおよびハロゲン、

iii) ハロアルキル、またはヒドロキシ-C 1 ～ 4 アルキル、または、

iv) C 1 ~ 4 アルキルおよびヒドロキシ;

【0024】

【化12】

【0025】

は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、R 2 b が O-COR 8 b 基である場合、8-9 位は二重結合を表わす。

)

で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物である、前項 9 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(11) EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの持続性製剤を有効成分とする臓器障害の予防および／または治療剤、

(12) EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの持続性製剤の内因性修復因子放出作用による、前項 11 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(13) EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの持続性製剤の内因性修復因子放出作用に基づく血管新生促進作用によるものであり、かつ臓器障害が虚血性臓器障害である、前項 12 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(14) 臓器障害が肝疾患（劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全）、肺疾患（急性肺炎、肺線維症）、脾疾患（糖尿病、慢性脾炎）骨疾患（変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病）、神経疾患（脳卒中、パーキンソン病）または脱毛である、前項 11 乃至 12 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(15) 虚血性臓器障害が閉塞性動脈硬化症、バジュー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞である、前項 13 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(16) EP 2 アゴニストまたは EP 4 アゴニストの持続性製剤を虚血部位に局所投与することによる、前項 11 乃至 15 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(17) 持続性製剤がマイクロスフェア製剤、マイクロカプセル製剤、ナノスフェア製剤またはフィルム製剤である、前項 11 乃至 16 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(18) 有効成分が EP 2 アゴニストである、前項 11 乃至 17 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(19) EP 2 アゴニストが前項 8 記載の一般式 (I-a) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物である、前項 18 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、

(20) 有効成分が EP 4 アゴニストである、前項 11 乃至 17 記載の臓器障害の予防および／または治療剤、および

(21) EP 4 アゴニストが前項 10 記載の一般式 (I-b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物である、前項 20 記載の臓器障害の予防および／または治療剤に関する。

【0026】

本明細書中、一般式 (I-a) で示される化合物のプロドラッグとは、

- 1) R^a が $COOR^{10a}$ (基中、 R^{10a} は C1~6 アルキル基を表わす。) で表わされる化合物、
- 2) R^a が $CONR^{12a}R^{13a}$ (基中、 R^{12a} および R^{13a} は独立して水素原子または C1~6 アルキル基を表わす。) で表わされる化合物、および
- 3) R^a が $COOR^{10a}$ (基中、 R^{10a} は前記と同じ意味を表わす。) であり、 R^{1a} が $R^{11a}-COO$ (基中、 R^{11a} は C1~4 アルキル基、C1~4 アルコキシ基、フェニル基、フェニル-C1~4 アルキル基、 $R^{14a}-OOC-C1~4$ アルキル基または $R^{14a}-OOC-C2~4$ アルケニル基 (基中、 R^{14a} は水素原子または C1~4 アルキル基を表わす。)) を表わし、8-9 位が二重結合である。) で表わされる化合物を意味する。

【0027】

本明細書中、C1~4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

【0028】

本明細書中、C1～6アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基およびそれらの異性体である。

【0029】

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

【0030】

本明細書中、C1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

【0031】

本明細書中、C1～4アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

【0032】

本明細書中、C1～6アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0033】

本明細書中、C1～4アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基およびそれらの異性体である。

【0034】

本明細書中、C2～4アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体である。

【0035】

本明細書中、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

【0036】

本明細書中、C2～4アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0037】

本明細書中、C 2～4 アルケニルチオ基とは、エテニルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ基およびそれらの異性体である。

【0038】

本明細書中、C 2～8 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

【0039】

本明細書中、C 2～4 アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0040】

本明細書中、C 2～4 アルキニルチオ基とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ基およびそれらの異性体である。

【0041】

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0042】

本明細書中、ハロアルキルとはハロゲン原子で置換されたアルキル基を表わす。

【0043】

本明細書中、C 3～7 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基である。

【0044】

本明細書中、C 3～7 シクロアルキルオキシ基とは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ基である。

【0045】

本明細書中、C 3～7 シクロアルキルチオ基とは、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロヘプチルチオ基である。

【0046】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0047】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0048】

【化13】

【0049】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表し、

【0050】

【化14】

【0051】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表し、

【0052】

【化15】

【0053】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表し、

【0054】

【化16】

【0055】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表す。

【0056】

本明細書中、内因性修復因子とは、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF)、肝細胞増殖因子 (Hepatocellular Growth Factor; HGF)、各種の線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; FGF) および上皮細胞増殖因子 (Epidermal Growth Factor; EGF) 等の増殖因子を言う。

【0057】

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

【0058】

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

【0059】

本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。

【0060】

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含ま

れる。

【0061】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

[シクロデキストリン包接化合物]

一般式（I-a）、（I-b）で示される化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0062】

本明細書中、有効成分としては、EP2 アゴニストおよびEP4 アゴニストが好ましく、より好ましくはEP2 アゴニストである。

【0063】

本明細書中、EP2 アゴニストとしては、現在までに知られているEP2 アゴニストや今後見出されるEP2 アゴニストをすべて包含する。例えば、現在までに知られているEP2 アゴニストとしては、特開平11-193268号記載化合物、すなわち、上記一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物が挙げられる。

【0064】

本明細書中、EP4 アゴニストとしては、現在までに知られているEP4 アゴニストや今後見出されるEP4 アゴニストをすべて包含する。例えば、現在までに知られているEP4 アゴニストとしては、国際公開WO00/03980号明細書記載化合物、すなわち、上記一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物が挙げられる。

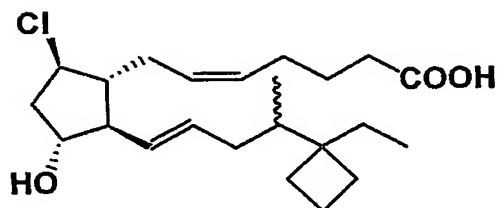
【0065】

一般式（I-a）で示される化合物のうち、より好ましい化合物としては、
化合物1：（5Z, 9 β , 11 α , 13E）-17, 17-プロパノ-11, 1

6-ジヒドロキシー-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸

【0066】

【化17】



【0067】

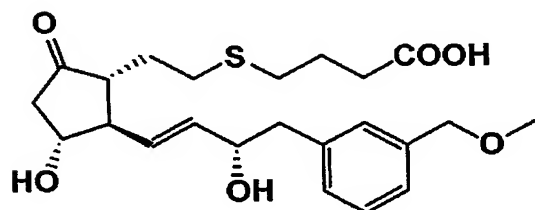
(特開平11-193268号明細書中、実施例17記載化合物)、そのリジン塩またはその α -シクロデキストリン包接化合物が挙げられる。

【0068】

一般式(I-b)で示される化合物のうち、より好ましい化合物としては、
化合物2: (11 α , 13E, 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシー-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸

【0069】

【化18】



【0070】

(国際公開WO00/03980号明細書中、実施例3記載化合物)が挙げられる。

【0071】

【本発明に係る化合物の製造方法】

一般式(I-a)で示される化合物の製造方法は、特開平11-193268号明細書に開示されている。例えば、(5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシー-9-クロロ-20-ノルプロスタ

-5, 13-ジエン酸 (化合物 1) は、実施例 17 に記載されている。

【0072】

一般式 (I-b) で示される化合物の製造方法は、国際公開 WO 00/03980 号明細書に開示されている。例えば、(11 α , 13E, 15 α)-9-オキソー-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸 (化合物 2) は、実施例 3 に記載されている。

【0073】

【医薬品への適用】

EP2 アゴニスト (例えば、一般式 (I-a) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物) または PEP4 アゴニスト (例えば、一般式 (I-b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物) は、内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用を有しているため、肝疾患 (劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝等)、腎疾患 (急性腎不全、慢性腎不全等)、肺疾患 (急性肺炎、肺線維症等)、脾疾患 (糖尿病、慢性脾炎等) 骨疾患 (変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症等)、消化器疾患 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、神経疾患 (脳卒中、パーキンソン病等)、脱毛、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans; 以下、ASO と略す。)、バジュー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害または脳梗塞等の予防および/または治療剤として有用である。

【0074】

EP2 アゴニスト (例えば、一般式 (I-a) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物) または PEP4 アゴニスト (例えば、一般式 (I-b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物) を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0075】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一

回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 50 mg の範囲で一日一回から数回、一週に一回から数回、または三ヶ月に一回から数回程度持続性製剤を非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0076】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0077】

EP2 アゴニスト（例えば、一般式 (I-a) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）または PEP4 アゴニスト（例えば、一般式 (I-b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0078】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0079】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのよう

な吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0080】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0081】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【0082】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化

剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0083】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0084】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0085】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単

独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0086】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0087】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0088】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

【0089】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化

剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0090】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0091】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0092】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0093】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0094】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩

化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(カリポキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0095】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0096】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

。

【0097】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0098】

【局所への適用】

本発明の局所投与としては、疾患の部位へEP2アゴニスト(例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物)またはPEP4アゴニスト(例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物)を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、皮内、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、貼付剤、軟膏剤等が挙げられる。

【0099】

本発明の持続性製剤としては、疾患の部位で、EP2アゴニスト(例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物)またはPEP4アゴニスト(例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接

化合物)を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤(例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等)、埋め込み製剤(例えば、フィルム製剤等)等が挙げられる。

【0100】

本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分としてEP2アゴニスト(例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物)またはPEP4アゴニスト(例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物)を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

【0101】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ α -シアノアクリル酸エステル、ポリ β -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ γ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

【0102】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約

6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50 (W/W) が好ましく、特に約90/10から50/50 (W/W) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

【0103】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミューションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

【0104】

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、EP2アゴニスト (例えば、一般式 (I-a) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物) またはPEP4アゴニスト (例えば、一般式 (I-b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物) の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍 (重量比)、さらに好ましくは約1ないし100倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

【0105】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルは、例えば水中乾燥法 (例えば、o/w法、w/o/w法等)、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法 (o/w法) と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

(1) 水中乾燥法 (o/w法) 本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が120℃以下であることが好ましい。該有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素 (例、ジクロロメタン、

クロロホルム等)、脂肪族エステル(例、酢酸エチル等)、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類(アセトン等)等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01~約80%(v/w)から選ばれる。好ましくは約0.1~約70%(v/w)、さらに好ましくは約1~約60%(v/w)である。

【0106】

このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、EP2アゴニスト(例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物)またはPEP4アゴニスト(例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物)を、添加し溶解させる。このEP2アゴニスト(例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物)またはPEP4アゴニスト(例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物)の添加量は、薬物の種類、血管形成作用および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001%~約90%(w/w)、好ましくは約0.01%~約80%(w/w)、さらに好ましくは約0.3~30%(w/w)である。

【0107】

次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いてo/wエマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約1倍~約10,000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2倍~約5,000倍から選ばれる。特に好ましくは、約5倍~約2,000倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定なo/wエマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキ

シエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせ使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好ましくは約0.001%～約20% (w/w) である。さらに好ましくは約0.01%～約10% (w/w)、特に好ましくは約0.05%～約5% (w/w) である。

【0108】

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいは濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離のEP2アゴニスト（例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）またはPEP4アゴニスト（例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース等）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記したo/w法においては、EP2アゴニスト（例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）またはPEP4アゴニスト（例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわちs/o/w法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

(2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物とEP2アゴニスト（例えば、一般式(I-a)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）またはPEP4アゴニスト（例えば、一般式(I-b)で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ

噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/wエマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧する事も有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行う。

【0109】

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物とEP2アゴニスト（例えば、一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）またはPEP4アゴニスト（例えば、一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物とEP2アゴニスト（例えば、一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）またはPEP4アゴニスト（例えば、一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

【0110】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

【0111】

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、皮内、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、貼付剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用

製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール 812 等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

【0112】

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約 0.1 ～約 300 μm の範囲が挙げられる。好ましくは、約 1 ～150 μm 、さらに好ましくは、約 2 ～100 μm の範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0113】

本発明の医薬組成物は、EP2 アゴニスト（例えば、一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）または PEP4 アゴニスト（例えば、一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常 1 週から 3 カ月の徐放期間を有するので、虚血性臓器障害部における血管新生促進剤として用いることができる。

【0114】

本発明の医薬組成物の投与量は、EP2 アゴニスト（例えば、一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物）または PEP4 アゴニスト（例えば、一般式（I-b）で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物）の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、EP2 アゴニスト（例えば、一般式（I-a）で示される化合物、それらの非毒性塩

、それらのプロドラッグまたはシクロデキストリン包接化合物) または P E P 4 アゴニスト (例えば、一般式 (I - b) で示される化合物、その非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物) の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして虚血部位に使用する場合、1 回当りの投与量として、成人 (体重 5 0 kg) 当たり、有効成分として約 0.001mg から 5 0 0 mg。好ましくは約 0.01mg から 5 0 mg を 1 週間ないし 3 カ月に 1 回投与すればよい。

【0 1 1 5】

【実施例】

以下に、実施例として薬理試験を示すが、本発明をよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1：血管新生促進作用の測定 (in vitro)

[実験方法]

血管新生キット (倉敷紡績株式会社製；正常ヒトさい帯静脈血管内皮細胞と正常ヒト皮膚線維芽細胞から構成) を 3 時間培養し、その後に培養液 (培養液は血管新生キットに付属する血管新生専用培地を使用し、37℃、5% 二酸化炭素-95% 空気、湿潤環境で培養し、培養機器は炭酸ガス培養器 BNA-121D を使用した。) を交換することにより、各ウェルに被験薬を添加した (0.5 mL/well)。培養開始 3、6 および 8 日後にも培養液交換を行なうことにより新しい被験薬を添加した。被験薬の種類および濃度は、無処置；DMSO：0.1%； α -CD：0.0118、0.118 および 1.18 mg/mL；PGE2-CD：1、10 および 100 nmol/L；化合物 1 (EP2 agonist)、化合物 2 (EP4 agonist)、EP1 agonist および EP3 agonist：1、10 および 100 nmol/L；VEGF：0.1、1 および 10 ng/mL；HGF：0.1、1 および 10 ng/mL とし、各濃度について 3 ウェルずつを用いて培養した。培養開始 10 日後に固定を行い、管腔染色キット (倉敷紡績株式会社製) を用いて抗 CD31 抗体により管腔の染色を行った。評価は、Chalkley Grid (グリッドレンズ、倉敷紡績株式会社) を顕微鏡の接眼レンズに装着し Chalkley Grid のランダムに配置された点と形成された管腔との交点をカウントすることにより管腔形成を評価した (評価方法は J Pathol., 177, 275-283 (1995) 参照した)。カウントは 1 ウェルあたり 12ヶ所行い、その和を求めた。

【0116】

なお、EP2 agonistである化合物1 ((5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0117】

EP4 agonistである化合物2 ((11 α , 13E, 15 α)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0118】

EP1 agonist ((13E)-(11 α , 15S, 17S)-2, 5-エタノ-6, 9-ジオキソ-11, 15-ジヒドロキシ-17, 20-ジメチルプロスター-13-エン酸; 特開平11-322709号明細書実施例1記載化合物)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0119】

EP3 agonist (11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン酸; WO 9834916号明細書実施例1記載化合物)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0120】

PGE2-CDは、注射用水に溶解して、 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0121】

VEGF (Vascular endothelial growth factor) は、倉敷紡績株式会社の血管新生コントロール試薬キットに含まれるVEGF2 μ g/mL液を培養液で希釈して使用し

た。

【0122】

HGF (Human hepatocyte growth factor) は、R&D system社－フナコシ株式会社から購入したHGF5 μ g/mL液を培養液で希釈して使用した。

〔統計解析方法〕

無処置のウエルの管腔形成のカウントと各濃度の被験薬を処置したウエルのそれとをDunnett検定（両側検定）により比較した。有意水準は5%とした。

【0123】

なお、データは3ウエルの平均値と標準偏差で示した。

【0124】

実験結果を図1に示す。

〔結果〕

PGE2-CD、化合物1（EP2アゴニスト）および化合物2（EP4アゴニスト）は10 nmol/Lおよび100 nmol/Lの濃度で有意に管腔形成を促進した。また、VEGFおよびHGFは10 ng/mLの濃度で管腔形成を促進した。しかし、EP1アゴニスト、EP3アゴニストおよび α -CDは管腔形成には影響を与えなかった。

実施例2：内因性修復因子放出作用の測定 (in vitro)

〔実験方法〕

血管新生キット（倉敷紡績株式会社製；正常ヒトさい帯静脈血管内皮細胞と正常ヒト皮膚線維芽細胞から構成）を3時間培養し、その後に培養液（培養液は血管新生キットに付属する血管新生専用培地を使用し、37℃、5%二酸化炭素-95%空気、湿潤環境で培養し、培養機器は炭酸ガス培養器BNA-121Dを使用した。）を交換することにより、各ウエルに被験薬を添加した（0.5 mL/well）。培養開始3日後に培養上清中のHGFおよびVEGF濃度を測定した。被験薬の種類および濃度は、無処置；DMSO：0.1%；PGE2-CD：100 nmol/L；化合物1（EP2 agonist）および化合物2（EP4 agonist）：100 nmol/L濃度について3ウエルずつを用いて培養した。HGFおよびVEGF濃度はELISAキット（R&Dsystems-フナコシ）を用いて測定した。

。

【0125】

なお、EP2 agonistである化合物1 ((5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0126】

EP4 agonistである化合物2 ((11 α , 13E, 15 α)-9-オキソ-1, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸)は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解して、 10^{-4} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

【0127】

PGE2-CDは、注射用水に溶解して、 10^{-4} mol/L溶液を調整後、培養液で1/1000倍に希釈して使用した。

[統計解析方法]

溶媒対照群と被験薬を処置した上清中のHGFおよびVEGF濃度をDunnett検定(両側検定)により比較した。有意水準は5%とした。

【0128】

なお、データは3ウェルの平均値と標準偏差で示した。

【0129】

実験結果を表1および表2に示す。

【0130】

【表 1】

表 1

被験薬	HGF (pg/ml)
無処置	110±16
PGE2-CD	1735±95***
EP2 agonist (化合物 1)	1865±48***
EP4 agonist (化合物 2)	379±12***

***p<0.001 vs 無処置 (Dunnett検定)

【0131】

【表 2】

表 2

被験薬	VEGF (pg/ml)
無処置	2004±76
PGE2-CD	3032±165***
EP2 agonist (化合物 1)	2762±51***
EP4 agonist (化合物 2)	2936±69***

***p<0.001 vs 無処置 (Dunnett検定)

【0132】

[結果]

PGE2-CD、化合物 1 (EP2アゴニスト) および化合物 2 (EP4アゴニスト) は100 nmol/lの濃度で上清中のHGFおよびVEGF濃度を有意に上昇させた。

【0133】

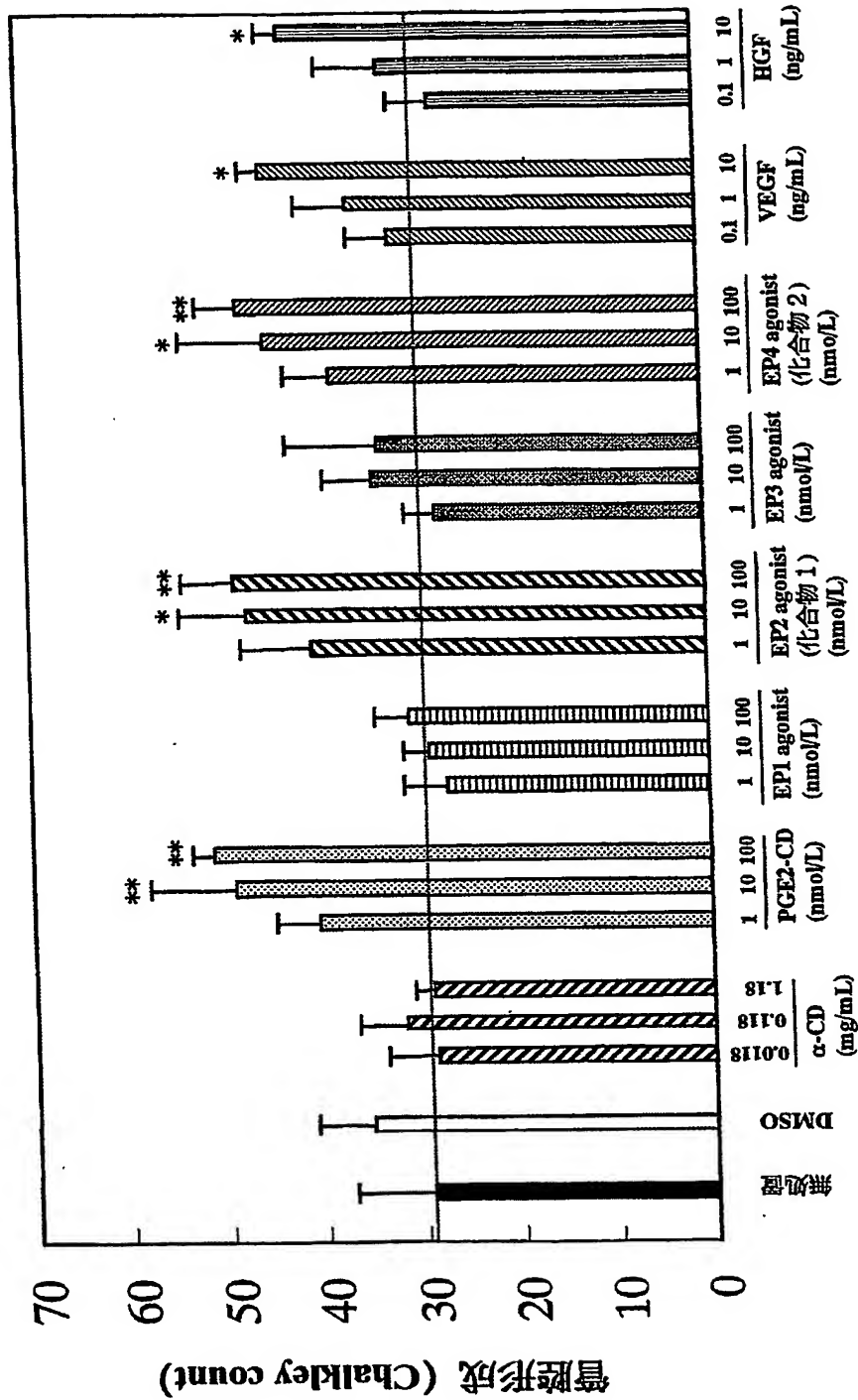
【図面の簡単な説明】

【図 1】 化合物 1 および 2 の血管新生促進作用の測定結果を示す。

【書類名】

図面

【図 1】



*p<0.05および**p<0.01 vs 無処置(Dunnett検定)

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】EP2 アゴニスト、EP4 アゴニスト、またはそれらの持続性製剤の内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用による臓器障害の予防および／または治療剤。

【効果】EP2 アゴニストまたはEP4 アゴニストは内因性修復因子放出作用や血管新生促進作用を有するので、肝疾患（劇症肝炎、急性肝炎、肝硬変、脂肪肝等）、腎疾患（急性腎不全、慢性腎不全等）、肺疾患（急性肺炎、肺線維症等）、脾疾患（糖尿病、慢性脾炎等）骨疾患（変形性関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症等）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、神経疾患（脳卒中、パーキンソン病等）、脱毛、閉塞性動脈硬化症、バージャー病、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害、または脳梗塞等の予防および／または治療剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-318830
受付番号	50201653549
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年10月31日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-318830

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 9月 2日

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.